

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-016922

(43)Date of publication of application : 28.01.1985

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

(21)Application number : 58-125157

(71)Applicant : NITTO ELECTRIC IND CO LTD

(22)Date of filing : 08.07.1983

(72)Inventor : KINOSHITA TAKASHI
OTSUKA SABURO

(54) ADMINISTRATION OF DRUG FOR TRANSCUTANEOUS ABSORPTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To enable the simple and effective application of a drug for transcutaneous absorption to the skin, by coating the skin with a solution of a polymer containing the transcutaneous absorption drug, and sealing the coated skin with the coating film of a stretchable and drug-impermeable polymer.

CONSTITUTION: A polymer containing a drug for transcutaneous absorption (e.g. corticosteroid, anesthetic, analgesic and anti-inflammatory agent, etc.) or a mixture of said drug and an agent for promoting the transcutaneous absorption, is applied to the skin. The coated skin is further coated with a solution of a film-forming polymer impermeable to the drug or the agent and having an elongation of $\geq 20\%$, in a manner to seal the applied drug. The drug-containing polymer is e.g. rubber, polyurethane, etc., and the film-forming polymer is preferably poly (meth)acrylate polymer. The loss of the drug can be reduced, the polymer film has excellent adhesivity to the skin and does not hinder the bending of the applied part, and a sufficiently high drug activity can be attained.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭60—16922

⑬ Int. Cl.⁴
A 61 K 9/70

識別記号

庁内整理番号
7043—4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)1月28日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ 経皮吸収性薬物の投与方法

東電気工業株式会社内

⑯ 発明者 大塚三郎

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

⑰ 特 願 昭58—125157

⑱ 出 願 昭58(1983)7月8日

⑲ 発明者 木之下隆士

茨木市下穂積1丁目1番2号日

⑳ 出 願 人 日東電気工業株式会社

茨木市下穂積1丁目1番2号

2

要 約

1. 発明の名称

経皮吸収性薬物の投与方法

2. 特許請求の範囲

(1) 適用皮膚面上に経皮吸収性を有する薬物を含有する高分子物質溶液、または該薬物と経皮吸収性を促進する助剤を含有する高分子物質溶液を塗布し、この上に上記薬物及び助剤が非移行性で、且つ伸び率が少なくとも20%である皮膚形成性高分子物質の溶液を前記塗布面を密封するように塗布することを特徴とする経皮吸収性薬物の投与方法。

(2) 適用皮膚面上に経皮吸収性を有する薬物を含有する高分子物質溶液、および経皮吸収性を促進する助剤を含有する高分子物質溶液とを塗布、乾燥し、この上に上記薬物及び助剤が非移行性で、且つ伸び率が少なくとも20%である皮膚形成性高分子物質の溶液を前記塗布乾燥面を密封するように塗布することを特徴とする経皮吸収性薬物の投与方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は経皮吸収性を有する薬物を皮膚又は粘膜より吸収投与させるための方法に関するものである。

従来、経皮吸収投与方法の利用による薬物投与としては、プラスチックフィルムなどの担持体測上に経皮吸収性薬物を含有させた粘着性物質を設けた、いわゆる“テープ製剤”が用いられているが、これらの剤型のもは単位面積当りの薬物含有量が定まっており、従って大量投与を必要とする際には貼付面積を大きくする必要があったが、経皮吸収に適している部位は限定されており、前記のような大きな貼付面積を有する部位は胸部、背部及び大腿部など数ヶ所に限られ、貼付面積の小さな上腕内側、耳後部などの経皮吸収性に優れた部位への貼付に難点を有していた。さらに関節部位などの屈曲部のように、過激な伸縮運動が生じる部位へ適用した場合、充分な追従性を示さず、貼付使用時に脱離現象が生じていた。

また他の経皮吸収投与方法としては、従来よ

り軟膏やクリーム剤による投与方法がある。しかしこれらの剤型のものは屈曲部への適用や大面積投与が可能である反面、衣服などとの接触による薬物の損失が大きく、また上記欠点を解消する目的で被覆材の利用が行われているが、密着性不良によって十分な薬理効果が得られず、さらに被覆材の接触による異和感があった。

そこで、本発明者は上記問題点を解消し、薬理効果の優れた投与方法について鋭意研究を重ねた結果、経皮吸収性薬物を含有する高分子物質溶液を適用皮膚面上に塗設し、該塗設面上を薬物非移行性、伸縮性及び皮膚形成性を有する高分子物質の皮膜で密封することにより薬物の損失が少なく、屈曲部での追従性や柔軟性、さらに皮膚密着性に優れ、薬物治療に充分な薬理効果が得られることを見出した。

即ち、本発明は適用皮膚面上に経皮吸収性を有する薬物を含有する高分子物質溶液、或いは該薬物と経皮吸収性を促進する助剤を含有する高分子物質溶液を塗設し、この上に上記薬物及び助剤が

性ある高分子物質の皮膜で被覆するため、薬物移行によるブルージング現象が防止出来て衣服の接触などによる薬物の損失がなく、また充分な伸縮性を有し、密着性も良好であるため、屈曲部位などへの貼付使用に際しても剥離現象は生じないものである。

本発明に使用される経皮吸収性薬物を含有せしめる高分子物質、或いは該薬物と経皮吸収性を促進する助剤を含有せしめる高分子物質としては、皮膚刺激性が低く低経皮毒性であれば特に制限されない。例えば、天然ゴムや合成ゴムの如きゴム系高分子物質、ポリ(メタ)アクリル酸エステル系高分子物質、ポリアミド系高分子物質、ポリウレタン系高分子物質、ポリエステル系高分子物質、ポリビニル系高分子物質、ポリエーテル系高分子物質などが挙げられる。なお、本発明において使用される高分子物質は数平均分子重が500 から500,000 の範囲のものが望ましく、薬物の放出性や高分子物質の融解性、使用する薬物種など目的によって任意に数平均分子重や種類が選ばれる。

非移行性で、且つ伸び率が少なくとも20%である皮膚形成性高分子物質の溶液を、前記塗設面を密封するように塗設することを特徴とする薬物治療のための経皮吸収性薬物の投与方法を提供するものである。

更に本発明の他の態様は適用皮膚面上に経皮吸収性を有する薬物を含有する高分子物質溶液、および経皮吸収性を促進する助剤を含有する高分子物質溶液とを塗設、積層し、この上に上記薬物及び助剤が非移行性で且つ、伸び率が少なくとも20%である皮膚形成性高分子物質の溶液を前記塗設積層面を密封するように塗設することを特徴とする薬物治療のための経皮吸収性薬物の投与方法を提供するものである。

本発明の投与方法によれば、簡便に皮膚屈曲部位へ薬物を投与することが出来ると共に、皮膚を皮膚面上で形成させるので密着性が良く、O.D.T.療法(Occlusive Dressing Technique)により望ましい薬理効果が得られる。更に適用皮膚面上に形成された薬物含有高分子物質を薬物非移行性で伸縮

次に本発明に使用される薬物及び助剤が非移行性で、且つ伸び率が少なくとも20%である皮膚形成性高分子物質としては、上記性質を有するものであれば前述の高分子物質の中から選ぶこともできるが、伸び率や薬物及び助剤の移行を防ぐという目的から、ガラス転移温度が320K以下の単独重合体又は共重合体が好ましいものである。ガラス転移温度が320K以上の高分子物質ではその溶液を塗設、皮膚化した際の皮膚は伸び率が比較的低いので柔軟性に欠け追従性に劣るために、皮膚面への適用中での皮膚の割れや剥離ハガレ、或いは剥離が生じる場合があり、望ましい薬理効果を得難い。ガラス転移温度が320K以下の高分子物質としては、ポリ(メタ)アクリル酸エステル系高分子が好適であり、例えば、(メタ)アクリル酸エチルエステル、(メタ)アクリル酸プロピルエステル、(メタ)アクリル酸ブチルエステル、(メタ)アクリル酸ヘキシルエステル、(メタ)アクリル酸オクチルエステル、(メタ)アクリル

酸ノニルエステルなどの(メタ)アクリル酸アルキルエステル類や、(メタ)アクリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシプロピルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシプロピルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシブチルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシペンチルエステルなどの(メタ)アクリル酸アルコキシアルキルエステル類を主成分とする単独重合体又は共重合体が挙げられる。また酢酸ビニルやプロピオン酸ビニルの如きビニルエステル類も主成分に用いることが出来る。

前記主成分の単重合体と共重合可能な他の単重合体としては、高分子物質のガラス転移温度が320K以下の範囲であれば任意の単重合体を使用できる。例えば、前記単重合体同士の組み合わせや、(メタ)アクリル酸、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルエステル、ビニルピロリドン、ビニルピリジン、スチレンなどとの組み合わせが挙げられる。

これらの高分子物質は経皮吸収性薬物及び殺皮

膜吸収性を促進する助剤を實質的に移行させないという観点から、分子サイズの大きな官能基を有する単重合体の共重合化や、高分子量化による規制を行ない、又より完全に移行を防ぐ場合は内部又は表面架橋剤による規制などの手段を併用することにより、経皮膜形成性高分子物質内への移行を防ぐことも出来る。さらに伸び率を20%以下とする観点から、必要に応じて上記高分子物質に軟化剤や可塑剤添加などの手段による内部架橋力の調節を行ない、望ましい柔軟性を付与することが出来る。

本発明において2種又は3種類の高分子物質溶液を調製するための溶媒としては、前記に掲げた高分子物質の溶剤で、且つ揮発性が低毒性のものであれば良く、例えばニチルアルコールや、プロピルアルコール、酢酸ニチル、四塩化炭素などが挙げられる。前記の溶媒の他は高分子物質溶液の溶液粘度が0.1~50ポイズで、固形分濃度が2~30重量%となるように調整するのが望ましい。

更に本発明において使用される経皮吸収性薬物

としては、高分子物質溶液に溶解して適用皮膚面に移行ないし吸収することが可能なものであり、例えばブレンソロン、吉草酸ベタメタゾン、フルドロキシコルチド、フルオレノロンアセトニド、フルオシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸クロベクゾールの如きコルチコステロイド類や、リドカイン、ベンゾカインの如き麻酔剤、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミンの如き抗ヒスタミン剤、メトプロプラゾール、ナイスクリン、アセトスルファミンの如き抗菌性物質、ペンタマイシン、ピロールニトリンの如き抗真菌剤、アセトアミノフェン、サリチル酸メチル、フルフェナム酸、インドメタシン、ジクロフェナックの如き鎮痛消炎剤、尿素の如き角質軟化剤、ビタミンA、オクタアミンの如きビタミン剤など、また全身性薬としてクロニジン、カリクレンの如き降圧剤、エリスロマイシン、テトラサイクリン、の如き抗菌物質、シアゼパム、ロラゼパム、フルニトラゼパムの如き中枢神経作用剤、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、ニフェジピン等の如き血管拡張剤、

フェノバルビタールの如き鎮静剤、ババペリン、臭化水素酸スコポリアミンの如き鎮痙剤、エストラジオール、プロゲステロンの如き性ホルモン剤、インシニリンの如き抗糖尿病剤などがある。これらの経皮吸収性薬物は目的とする治療ないし投与効果を得るために適量及び適度が選択されるが、平方センチメートル当り0.5μg~1.000μgの範囲での使用が望ましい。

次に、この発明において用いられる経皮吸収性を促進する助剤は、単純には身体面に対する薬物の放出を促進するものと定断することが出来るが、これには高分子物質内での薬物の溶解性や拡散性を良くする機能を有するもの、また角質の保水能、角質軟化性、角質浸透性(ルーズ化)、浸透助剤や毛孔助孔剤としての働き、皮膚の界面状態を楽にする機能の如き経皮吸収性を良くする機能を有するもの、さらに上記の両機能を併有し、あるいはこれらの機能に加えて薬物の定型効果をより高くする薬効促進の機能をも有しているものなどが包含される。

これら経皮吸収性を促進する助剤の具体例としては、たとえばジニテレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールの如きグリコール類（主に薬物溶解性）、オリーブ油、スクアレン、ラノリンなどの油脂類（主に薬物溶解性）、尿素、アラントインの如き尿素類（主に角質の保水剤）、ジメチルアシルホスホネシド、メチルオクタシルスルホネシド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルピロリドン、イソソルビトール、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホネシド、ジメチルホルムアミドなどの両性溶剤（主に角質浸透性）、サリチル酸（主に角質軟化性）、アミノ酸（主に浸透助剤）、ニコチン酸ベンジル（主に毛孔開孔剤）、ラウリル硫酸ソーダ（主に皮膚の界面状態を変える界面剤）、サロコール（経皮吸収性良好な薬物と併用）などが挙げられる。その他シンプロピルアシベート、フタル酸エステル、ラエチルセバケートの如き可塑剤、流動パラフィンの如き炭化水素類、各種乳化剤、ニトキシ化ステアリルアルコール、グリセリンの高級エステル

定の物性を備えた高分子物質溶液を該塗設面全面を被覆するように密着塗設して密封する二層形態とされる。更により効果的に薬物を経皮吸収させるために薬物含有高分子物質溶液中に経皮吸収促進剤を有する助剤の添加が望ましく、即効性と薬物の多量放出性を必要とする発作抑制などの疾患治療において非常に効果的である。

又、発明の他の態様としては経皮吸収性を有する薬物を含有させた高分子物質溶液、及び経皮吸収性を促進する助剤を含有させた高分子物質溶液を適用皮膚面上に逐次、又はその後に塗設凝固し、この上に皮膚形成性や特定の物性を備えた高分子物質溶液を塗設して密封する三層形態とされる。本態様において、皮膚に直接的に接触する層が薬物含有高分子物質の集合、即効性を必要としないが有効血中濃度が比較的低く、効率的に多量投与する必要のある薬物において助剤の拡散移動に伴う皮膚面への“押し出し効果”により非常に効果的に薬物が吸収投与される。また皮膚面に直接的に接触する層が助剤含有高分子物質の場合、あ

エーテル、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸エチルなどを挙げることが出来る。

上記経皮吸収性を促進する助剤の含有量は一般に高分子物質に対して3～50重量%程度とすることができる。

本発明における投与手段としては、皮膚面上への塗設に際し、ハケ塗りや拭き塗り、噴霧、散布などを目的に応じて用いることが出来る。投与に際し、あらかじめ薬物の含量設定された薬物含有高分子物質溶液の一定量を皮膚面に塗り付けると、又は単位時間当りの薬物の噴霧投与量を設定した後、噴霧時間の調節を行ない投与量を決定する。加圧型噴霧投与の場合、経路の他に一般に採用されている“フレオン（Freon）”と呼ばれるプロペラントを本目的のために併用でき、薬物の大差投与が最も簡便に行なえる点から、特に疼痛消炎剤などの局所薬に効果的である。

本発明における経皮吸収性薬物の塗設形態としては、皮膚面上に経皮吸収性を有する薬物を含有させた高分子物質溶液を塗設後、皮膚形成性や特

らかじめ皮膚面が助剤によりルーズ化され、経皮吸収性が高められたのも薬物が経皮吸収されるので、運動性ではあるが持続性が重要な発作予防薬のような疾患治療において効果的である。これらの塗設形態は治療効果及び薬物放出様式によって任意に選ぶことが出来る。更に前記のように薬物含有高分子物質と助剤含有高分子物質を別々に塗設することにより、仮に共存化で薬物の分解が促進されるような組み合わせや、共存させることにより薬物の溶解性が極度に低下するよう組み合わせであっても適用することが可能となる。

本発明の投与方法によって薬物を皮膚面に簡便に、且つ効果的に適用することが出来て、充分な密着性やODT技法により早期治療、及び予防が容易に行なえる。また追従性に優れているため、筋肉部位や過激な神経運動が生じる部位へも効果的に適用出来る。

以下に本発明の実施例を示し、さらに詳しく内容を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱

しない範囲において種々の変形が可能である。

又各実施例に記載の伸び率は、各高分子物質サンプルを断面積 $2 \times 10^{-2} (\text{cm}^2)$ に作製し、テンシロン引張試験機にてチャック間距離 2 cm、引張スピード 300 mm/min で測定した値である。

実施例 1

(A) : ポリアクリル酸エチルヘキシルエステル (ガラス転移温度: $T_g = 223 \text{K}$) 7g と硝酸イソソルビド 0.5g を酢酸エチル 93g に溶解し、経皮吸収性薬物含有の溶液粘度が 4 ポイズとなる高分子物質溶液を作成した。

(B) : ポリアクリル酸エチルヘキシルエステル ($T_g = 240 \text{K}$) 10g をエチルアルコール 90g に溶解し、溶液粘度 3 ポイズの皮膚形成性高分子物質の溶液を作成した。(皮膚の伸び率 150%)

適用 皮膚面上 $10 \times 10 (\text{cm}^2)$ の面積にハケを用いて (A) 液を 8g 塗設し、次に (B) 液の塗設面を密着するように (B) 液を 10g 塗設し皮膜化した。

本実施例における皮膚接着性、薬物の安定性、使用感及び薬効については第 1 表に示した。

同様に、次に (A) 液の塗設面を密着するように (B) 液を 4g 塗設し皮膜化した。

本実施例における皮膚接着性、薬物の安定性、使用感及び薬効については第 1 表に示した。

実施例 2

(A) : ポリアクリル酸ニトキレプロピルエステル ($T_g = 218 \text{K}$) 10g とクロニシン 0.2g をエチルアルコール 125g に溶解し、経皮吸収性薬物を含有する溶液粘度 2 ポイズの高分子物質溶液を作成した。

(B) : ポリイソブチレン (分子重 35,000) ($T_g = 200 \text{K}$) 9.8g とクロタミトン 0.2g を四塩化炭素 100g に溶解して経皮吸収性を促進する助剤を含有する溶液粘度 4 ポイズの高分子物質溶液を作成した。

(C) : アクリル酸ノニルエステル/アクリル酸 (95/5 重量%) から成る単量体混合物を塊状重合法により調製して高分子重合を認めた共重合体 ($T_g = 230 \text{K}$) を四塩化炭素/エチルアルコール (70/30 重量%) の混合溶液に溶解し、固形分濃

実施例 3

(A) : アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル/メタクリル酸 (90/10 重量%) の共重合体 ($T_g = 236 \text{K}$) 10g、フルオシノニド 0.02g、及びラノリン 2g を四塩化炭素 90g に混合溶解し、経皮吸収性薬物および経皮吸収性を促進する助剤を含有する溶液粘度 8 ポイズの高分子物質溶液を作成した。このようにして作成した薬物含有高分子物質溶液に増粘剤としてフロンガスを使用してエアゾール型にした (設定薬物含量約 50 μg /秒)。

(B) : メタクリル酸ブチルエステル/酢酸ビニル (65/35 重量%) 共重合体 ($T_g = 297 \text{K}$) を酢酸ニチルに溶解し、固形分濃度が 10 重量% となるように調製して溶液粘度 2 ポイズの皮膚形成性高分子物質溶液を作成した。このようにして作成した皮膚形成性高分子物質溶液に増粘剤としてフロンガスを使用してエアゾール型にした (設定高分子物質含量約 0.05g/秒)。(皮膚の伸び率 55%)

適用 皮膚面上 $5 \times 5 (\text{cm}^2)$ の面積に (A) 液を 4g

塗設し、次に (B) 液の塗設面を密着するように (B) 液を 4g 塗設し皮膜化した。

適用 皮膚面上 $5 \times 5 (\text{cm}^2)$ の面積に (A) 液を 1.5g ハケにより塗設し、次に (B) 液の塗設面の上に (B) 液を 2.5g ハケにより塗設した後、前記塗設面全体を密着するように (C) 液を 2.5g 塗設し皮膜化した。

本実施例における皮膚接着性、薬物の安定性、使用感及び薬効については第 1 表に示した。

実施例 4

実施例 3 における塗設順を (B), (A), (C) とした以外は実施例 3 と同様の投与を行なった。

第 1 表

| | 皮膚接着性 | 薬物安定性 (%) | 使用感 | 薬効 | | | |
|-------|-------|-----------|-----|-----------------|------|----|-----|
| | | | | 試験法 | 測定時間 | | |
| 実施例 1 | ○ | 91 | ○ | 4) 血中濃度 (ng/ml) | 1h | 3h | 24h |
| | | | | | 98 | 70 | 43 |
| 実施例 2 | ○ | 98 | ○ | 5) 舌白度 | 3h | 6h | 12h |
| | | | | | 5 | 3 | 2.5 |
| 実施例 3 | ○ | 98 | △ | 6) 血圧低下 (mmHg) | 3h | 2h | 7h |
| | | | | | 100 | 70 | 88 |
| 実施例 4 | ○ | 93 | △ | 7) 血圧低下 (mmHg) | 1h | 3h | 7h |
| | | | | | 120 | 80 | 93 |

1), 3) 各実施例において右肘屈曲部への適用時の皮膚接着力及び使用感(異和感)を以下の基準で示した。

○: 良好, △: 普通, ×: 悪い

2) 鶏物の初期含有量を100%とし50℃×3ヶ月保存後の菌体含有率を示した。

4) ウサギ(体重2kg)の背部を除毛して除毛部位に本実施例の投与方法にて施設し、所定時間後に3mlづつ採血を行い、血漿を分離し、これを2mlのメタノールで抽出して遠心分離し、不溶性ガス下で0.5mlに濃縮する。さらに1mlのアセトニトリルで抽出して、アセトニトリル層を不溶性ガス下で乾固し、これを100μlのベンゼンに溶解し、ガスクロマトグラフィーで測定した。記載値は平均にて示した。

5) 上腕部内側の皮膚面に6時間適用後、剥離除去し、所定時間毎に以下の判定基準で状態を調べた。

3: 適用部位がはっきりと白い。

2: 周辺部分が不明瞭である。

1: 全体的に不明瞭である。

0: 適用部位の区別が出来ない。

6) ラット(体重200~250g)の背部を除毛して除毛部位に本実施例の投与方法を適用し、所定時間後の尾動脈圧を測定した。記載値は平均値で示した。

特許出願人

日坂電気工業株式会社

代表者 土方三郎

BEST AVAILABLE COPY